

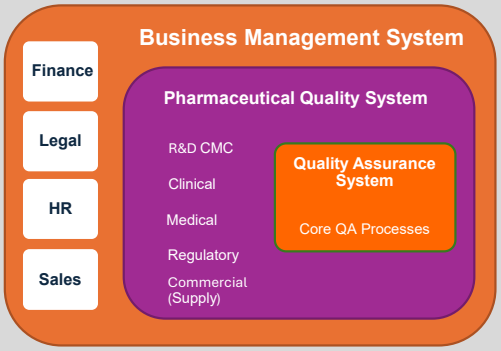
Pharmaceutical Quality System – od GMP požadavků k reálnému fungování systému jakosti

Autor: Ing. Kateřina Dudová, Ph.D.
QP Konzultant pro výrobu a distribuci léčiv

OBSAH

- Základní procesy řízení kvality
  - CAPA, odchylky, změnová řízení a jejich vazba na kvalitu produktu
  - Quality Risk Management podle ICH Q9(R1)
  - PQR / QMR
- Co by měl QP z PQS skutečně vidět a vyhodnocovat
- Role QA, QC a QP v rámci PQS
- Odpovědnosti jednotlivých funkcí a jejich vzájemné propojení
- Připravované změny GMP Chapter 1

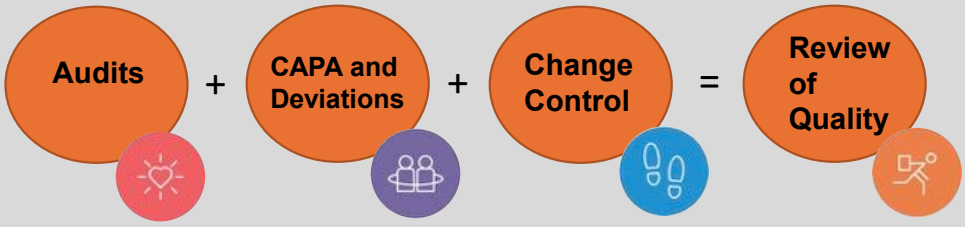
Základní procesy řízení kvality obecně



8 Major functional areas in the PQS:

1. Pharmacovigilance
2. Medical Information & Affairs
3. Clinical Development
4. R&D CMC
5. QA
6. Supply
7. Project Management
8. Regulatory

Core Quality Assurance Processes



Care enough to coach

Believe that people's actions are well intended

Focus on patient needs to drive decisions

See It, Own It, Make It Happen

Změnová řízení

Co bude v rámci Vašeho firemního systému zahrnuto do procesu řízení změn?

- implementace nového elektronického systému pro řízení odchylek
- výměna výrobního zařízení „like for like“
- aktualizace SOP pro řízení dodavatelů
- výměna vozového parku firmy

Změnová řízení

- Krátkodobé a dlouhodobé změny
- Papírový systém
- Použití validovaných elektronických systémů
- Zavedení struktury a koordinace do řízení změny
- Projektový management



Unravelling a challenging situation by defining the start and tracing the issues through the system.

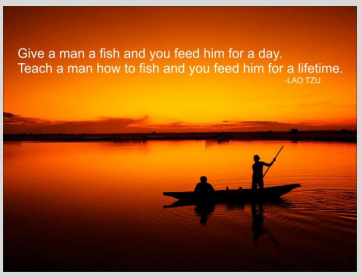
Odchylky

- Nutnost reportování odchylek (KPI?)
- Analýza kořenové příčiny
- Vyšetřovací team a role QA
- CAPA
- Počet opakovaných odchylek je 0
- Trendová analýza příčin

ONE MISTAKE
MAY NOT KILL YOU.
THE SAME MISTAKE
OVER AND OVER AGAIN
WILL

CAPA

- Nástroj pro implementaci dohodnutých akcí
- Reg., zákaznické a interní CAPA
- CAPA z odchylek, změn, reklamací
- Jednotný CAPA registr
- KPI Overdue CAPA



Řízení rizik

- Aplikace ve výrobě, distribuci a v systémech kvality

- RA
- Zhodnocení jednotlivých procesů (procesních kroků)
- Hodnotící team

- Použití metod (FMEA ale i brainstorming)

- Pravidelné přehodnocování rizik: Využití pro odchylky (kategorizace), plány interních i externích auditů

Quality Risk Management podle ICH Q9(R1)

- ICH Q9(R1): mezinárodní farmaceutická směrnice pro řízení rizik kvality (Quality Risk Management – QRM)
  - stanovuje systematický postup pro hodnocení, kontrolu, komunikaci a přezkum rizik v průběhu celého životního cyklu léčivého přípravku.
  - Revize (R1) (finalizovaná v roce 2023 a doplněná o aktualizované školicí materiály ICH Q9(R1) Briefing Pack v roce 2026) zpřesňuje požadavky na snižování subjektivity, úroveň formality, rozhodování založené na rizicích a prevenci výpadků dodávek léčiv.

Quality Risk Management podle ICH Q9(R1)

- Veškeré postupy podle směrnice stojí na dvou pilířích:
  - **Vědecký základ a ochrana pacienta.** Hodnocení rizik pro kvalitu musí vycházet z vědeckých poznatků a v konečném důsledku vždy směřovat k ochraně pacienta.
  - **Proporcionalita úsilí.** Míra úsilí, formality a dokumentace procesu QRM musí odpovídat úrovni daného rizika. To zabraňuje jak podcenění závažných hrozeb, tak zbytečné byrokracii u banálních odchylek.

Quality Risk Management podle ICH Q9(R1)

- Oproti původní verzi z roku 2006 přinesla revize Q9(R1) dle FDA čtyři klíčové oblasti zpřesnění:
  - **Snižování subjektivity.** Směrnice poskytuje návod, jak minimalizovat subjektivní zkreslení při bodování rizik a jak pracovat s nejistotou v podkladových datech.
  - **Řízení rizik dostupnosti produktů.** QRM se nově výslovně zaměřuje i na prevenci výpadků dodávek a nedostatku léčiv, které mohou vzniknout v důsledku problémů s kvalitou výroby nebo dodavatelským řetězcem.
  - **Jasnější pravidla pro formalitu.** Revize definuje, co přesně znamená vyšší či nižší úroveň formality v dokumentaci, a spojuje ji přímo s mírou rizika a nejistoty.
  - **Rozhodování založené na rizicích.** Zpřesňuje postupy pro efektivní rozhodování a odstraňuje pasivní akceptaci rizik bez řádného zdůvodnění.

Quality Risk Management podle ICH Q9(R1)

- Proces řízení rizik se skládá ze čtyř navazujících fází:
  - **posouzení rizik** (identifikace, analýza a vyhodnocení)
  - **kontrola rizik** (snížení nebo akceptace)
  - **komunikace rizik**
  - **přezkoumání rizik**
- Pro samotnou analýzu směrnice doporučuje osvědčené metodické a statistické nástroje:
  - **FMEA / FMECA.** Analýza možných vad a jejich důsledků (případně kritičnosti), která hodnotí závažnost, pravděpodobnost výskytu a detekovatelnost.
  - **HACCP a HAZOP.** Analýza rizik a kritických kontrolních bodů (HACCP) a studie rizik a provozuschopnosti (HAZOP).
  - **FTA a PHA.** Fault Tree Analysis, Preliminary Hazard Analysis

QMR

- Souhrnná zpráva o výkonnosti QMS systému
- Frekvence?
- Trendová analýza výkonnosti procesů
- Doporučení nejvyššího vedení firmy a QP
- Součástí jsou i změny legislativy a vliv na stávající systém
- Které produkty (různé kvality) do QMS zahrnout?
- Jak zaujmout nejvyšší management?

PQR

- Souhrnná zpráva o výkonnosti produktu
- Jedno PQR pro více teritorií
- Kdy PQR dělat a kdy ne?
- Klíčové informace
  - Registrace
  - TA
  - Stability
  - Reklamace, odchylky, změny

Další SVP procesy

- Výběr, schvalování a hodnocení dodavatelů
- Řízení reklamací
- Validace, kvalifikace
- Interní a externí audity

Jak zajistí QP/QA kontrolu kvality v procesu výroby?

Jak zajistit kontrolu kvality v procesu výroby

- Nastavení specifikací a vstupních kritérií, kontrolní strategie – development LP
- Zavedený proces pro OOS, specifika pro mikrobiální metody
- Analýza každého obalu u vstupních surovin
- Kompletní analýza surovin dle plné specifikace u schválených dodavatelů 1x ročně
- Validace, transfery a verifikace lékopisných metod
- Kvalifikace zařízení (URS, FRS, DQ, IQ, OQ a PQ)

Jak zajistit kontrolu kvality v procesu výroby?

- Nastavení specifikací pro meziprodukty a finální léčivý přípravek
- Zavedené výrobní procesy včetně dokumentace, manuály k obsluze zařízení, SOP, pracovní instrukce
- Postupy pro kalibraci a údržbu
- Kvalifikace zařízení a validace výrobního procesu

Co by měl QP z PQS skutečně vidět a vyhodnocovat

Kvalifikovaná osoba (**QP** – *Qualified Person*) v rámci systému jakosti (**PQS** – *Pharmaceutical Quality System* / systém jakosti léčiv) by neměla posuzovat pouze finální papíry či samotný hotový produkt na konci linky, ale musí mít přehled o celém kontextu.

- **Průběžný stav procesů (CPV a PPQ):** Data z průběžného ověřování procesů (*Continuous Process Verification*) a kvalifikace výkonnosti procesů (*PPQ*), která prokazují, že proces je stabilní a schopný opakovaně dodávat shodný produkt napříč směnami, operátory a materiály.
- **Reálné odchylky a nápravná opatření (CAPA):** Všechny neschválené stavy, odchylky z výroby, laboratorní neshody (OOS/OOA) a to, zda byly řádně prošetřeny – nikoliv jen zameteny pod koberec nebo potichu opraveny obsluhou.
- **Řízení změn (*Change Control*):** Dopady jakýchkoliv změn v materiálech, vybavení, postupech nebo dodavatelích na kvalitu produktu a rozsah případné revalvidace či regresního testování.
- **Integritu dat a auditní stopy (*Audit Trail*):** Záznamy z elektronických systémů (MES, LIMS, eBMR), u kterých je vidět, že s nimi nebylo neoprávněně manipulováno a že kritické alarmy byly vyřešeny.
- **Kvalitu vstupů a dodavatelů:** Výsledky auditů dodavatelů aktivních látek, excipientů či obalových materiálů a stav vstupních kontrol.
- **Stav validací a kvalifikací:** Aktuálnost validací analytických metod (podle ICH Q2), validací čištění a kvalifikace zařízení (IQ/OQ/PQ).
- **Fyzické a skladové vazby:** Zda jsou šarže skutečně v řádném režimu (karanténa vs. uvolněné zboží) a zda fyzický stav zásob odpovídá dokumentaci

Role oddělení kvality

- Schvaluje dokumenty jak přicházejí, na nic se neptá a do výrovy nechodí
- Klade formální otázky a o chod firmy se nezajímá
- Sedí si v teple u počítače a není aktivní a už vůbec ne proaktivní

Role oddělení kvality

- Kvalita versus QA
- Kvalita jako obecný pojem
- Oddělení kvality jako funkční oddělení s jasně definovanými zodpovědnostmi

- **Ruce**
- **Rouška**
- **Rozestupy**

R^3

To be consistently doing the right things, in the right way, at the right time.

Role oddělení kvality

- QP/oddělení kvality je DNA firmy/společnosti
- Zralost QMS systému se odráží ve vnímání kvality
- Respekt vůči oddělení kvality
- Respekt vůči rozhodnutí QP/QA/(QC)



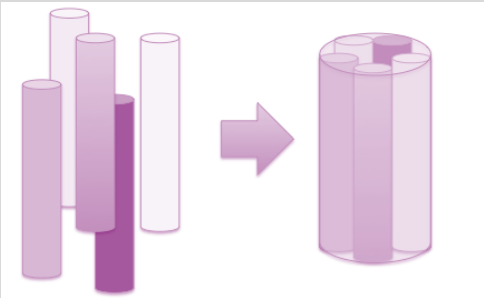
Role oddělení kvality

The central functions of the QA team



Role oddělení kvality

- Nemá přinášet zbytečnou byrokracii
- Má fungovat transparentně, efektivně a konzistentně
- Má poskytovat návody, být rádcem
- Má koordinovat klíčové aktivity
  (vyšetřování)



Kontrola kvality - zařízení

- Validace, transfery a verifikace lékopisných metod
- Kvalifikace zařízení (URS, FRS, DQ, IQ, OQ a PQ)

- Nastavení specifikací a vstupních kritérií, kontrolní strategie – development LP
- Zavedený proces pro OOS, specifika pro mikrobiální metody
- Analýza každého obalu u vstupních surovin
- Kompletní analýza surovin dle plné specifikace u schválených dodavatelů 1x ročně

Odborní pracovníci a jejich zodpovědnost

- QA
- QP
- QC
- Možnost delegování zodpovědností

Vyšší vedení má jmenovat klíčové vedoucí pracovníky včetně vedoucího pracovníka odpovědného za výrobu, vedoucího pracovníka odpovědného za kontrolu jakosti, a pokud alespoň jeden z nich není odpovědný za povinnosti uvedené v článku 51 Směrnice 2001/83/EC[1],[2], dostatečný počet, ale nejméně jednu kvalifikovanou osobu (osoby), určenou pro tento účel.

Vedoucí QP

- plní své povinnosti osobně a odpovědnost nemůže přenést
- písemné delegování povinností
- odpovědnost za posouzení a propuštění reklamovaných LP – stanoveno v § 39 odst. 5 písm. d) vyhlášky

Vedoucí QP

- další povinnosti jsou stanovené v bodě 2.2 Pokynů EU pro správnou distribuční praxi humánních LP (2013/C 343/01)
  - např.: zavedení a udržování systému řízení kvality
  - zaměření na přesnost a kvalitu záznamů
  - koordinace stahování LP
  - zajištění schvalování dodavatelů a odběratelů
  - zajištění vnitřních inspekcí a pravidelných kontrol včetně přijímání nezbytných opatření
  - rozhodování o konečné likvidaci LP

Vedoucí QC

- Vedoucí pracovník kontroly kvality má zpravidla následující odpovědnosti:
- schvalovat nebo zamítat podle zjištěného stavu propuštění výchozích látek, obalových materiálů, meziproduktů, nerozplněných produktů a konečných produktů;
- zajistit, že jsou provedeny všechny potřebné zkoušky a vyhodnoceny související záznamy;
- schvalovat specifikace, postupy odběru vzorků, postupy zkoušení a jiné pracovní postupy související s kontrolou jakosti;

Vedoucí QC

- schvalovat a kontrolovat práci laboratoří pracujících ve smlouvě;
- zajišťovat kvalifikace a údržbu prostor a zařízení prováděnou v jeho oddělení;
- zajišťovat provádění příslušných validací;
- zajišťovat potřebné vstupní a následné průběžné školení odpovídající potřebám pracovníků svého oddělení.
- Další povinnosti oddělení kontroly jakosti jsou shrnuty v kapitole 6.

Připravované změny GMP Chapter 1

- Připravované změny v **EudraLex Volume 4 – GMP Chapter 1** (Farmaceutický systém kvality) se zaměřují na modernizaci řízení rizik, systematickou práci s informacemi a posílení stability dodavatelského řetězce.
- Revize, kterou společně vypracovaly Evropská medicínská agentura (EMA) a organizace PIC/S, prošla koncem roku 2025 veřejnou konzultací a **finální text by měl být předložen Evropské komisi ve 4. čtvrtletí 2026**.

Hlavní pilíře chystaných změn

- **Soulad s ICH Q9(R1) a ICH Q10:**
  - Klíčovým tématem je plná integrace revidovaného pokynu pro řízení rizik jakosti (Quality Risk Management – QRM). Klade se větší důraz na formalizované rozhodování založené na rizicích.
- **Knowledge Management (Management znalostí):**
  - Práce se znalostmi se posouvá z teoretické roviny do strukturované a povinné součásti farmaceutického systému kvality (PQS). Cílem je zajistit efektivní předávání a uchovávání informací v průběhu celého životního cyklu produktu.
- **Prevence výpadků léků (Drug Shortages):**
  - Nově se zavádí přímá odpovědnost systému kvality za předcházení nedostatku léčivých přípravků na trhu. To zahrnuje včasnou identifikaci výrobních a dodavatelských rizik.
- **Zpřesnění Product Quality Review (PQR):**
  - Zpřísňují se očekávání pro hodnocení jakosti produktů. Revize přináší jasnější pravidla pro seskupování produktů (product grouping) a pro provádění přezkumů v situacích, kdy bylo za dané období vyrobeno pouze malé množství šarží.

V případě dotazů, námětů a pro další diskuse jsem Vám k dispozici:

katerina.dudova@post.cz

602 145 489